

金属蛋白酶在骨关节炎软骨内环境中的表达与调控

董刚¹, 周辉²

(1.浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2.杭州市中医院骨科)

【摘要】 关节软骨降解是骨关节炎(OA)的一个重要特征,而金属蛋白酶(MMPs)则是参与 OA 软骨细胞外基质降解的主要酶系,近年来随着对 MMPs 激活、活性调节以及相关信号转导通路和转录因子领域的深入研究,其在 OA 软骨降解中的作用机制逐渐明确,本文从 OA 软骨中 MMPs 的激活、表达、调控几个层面对近几年 MMPs 与 OA 软骨相关的理论和实验研究成果进行了综述。

【关键词】 基质金属蛋白酶类; 骨关节炎; 软骨

Expression and regulation of matrix metalloproteases in osteoarthritic cartilage DONG Gang*, ZHOU Hui. *The First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, Zhejiang, China

ABSTRACT The degradation of articular cartilage is a typical characteristic in the pathogenesis of osteoarthritis. matrix metalloproteinases (MMPs) are the primary enzymes involved in extracellular matrix degradation of cartilage. The mechanism of MMPs in extracellular matrix degradation of cartilage is becoming clear with the in-depth study about MMPs, such as activation, activity regulation, related signal transduction pathways and transcription factors. This article reviewed the activation, expression and regulation of MMPs in the related theory and empirical study of osteoarthritis cartilage.

Key words Matrix metalloproteinases; Osteoarthritis; Cartilage

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2009, 22(2): 156-159 www.zggszz.com

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是以关节软骨降解伴关节周围新骨形成及骨反应为特点的一种滑膜关节病,其病因复杂,发病率高,但其确切的发病机制至今仍不明确。近年来的研究表明,OA 关节软骨中蛋白酶合成增加,蛋白酶抑制剂合成减少,造成软骨细胞外基质合成与降解失衡是导致软骨变性的原因之一。金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs)因能降解几乎所有的软骨细胞外基质而被认为在 OA 发病过程中起重要作用,是降解细胞外基质的主要酶系^[1]。

1 MMPs 分类及其酶原的激活

MMPs 是一类结构高度同源的内肽酶的总称,根据其蛋白结构和作用底物的特异性可以将其分成 5 个亚型:①胶原酶(MMP-1、-8、-13),②明胶酶(MMP-2、-9),③间质溶解素(MMP-3、-10、-11),④模型 MT-MMPs(MMP-14、-15、-16、-17、-24、-25),⑤其他亚群(MMP-7、-12、-20、-23)。

尽管各 MMPs 大小各异,底物不尽相同,但它们都含有信号肽、前肽区、催化区和易膜区 4 个结构域,其中前肽区内含 1 个高度保守的 PRCG(V/N)PD 序列,其保守的半胱氨酸残基在大多数 MMPs 酶原(Pro-MMPs)活化中起重要作用, MMPs 以酶原形式分泌到细胞外后,便处于一个阶梯式的激活调节系统中,OA 软骨内环境中的纤溶酶等激活剂可以打断 Pro-MMPs 前肽区的 Cys 和 Zn²⁺配位键,从而使前肽水解,酶活性中心暴露而被激活。而且在这个阶梯式的酶原激活系

统中各种蛋白因子、水解酶、自由基等对于某些 Pro-MMPs 的激活亦发挥重要作用。如 Fujita 等^[2]在研究 Pro-MMP-7 在 OA 患者关节软骨中的激活时发现 CD151(四次跨膜蛋白超家族成员之一)与 Pro-MMP-7 在 OA 软骨中均过量表达,且两者主要共表达于 OA 软骨的浅表区和移行区,应用 CD151 抗体处理培养的 OA 患者关节软骨细胞,能够明显抑制 Pro-MMP-7 的激活,说明 CD151 在 OA 关节软骨 Pro-MMP-7 的激活中起重要作用。此外许多有活性的 MMPs 亦能激活其他的 Pro-MMPs,形成瀑布效应,其中又以 MMP-3 的作用尤为明显,OA 软骨细胞中 Pro-MMP-3 通过自身催化或者丝氨酸、半胱氨酸蛋白水解酶作用转化为有活性的 MMP-3 后^[3],不仅能激活前胶原酶,而且也是 Pro-MMP-9 的特异性激活剂^[3], Dreier 等^[4]的研究亦证实了 OA 软骨细胞通过 MMP-3 或者 MT1-MMP/MMP-13 级联效应激活 Pro-MMP-9。

金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)、 α -2 巨球蛋白(α -2M)也是 Pro-MMPs 激活系统中重要的调节因子,它们通过与 Pro-MMPs、MMPs 的相互作用,阻止 Pro-MMPs 的激活,抑制 MMPs 的活性,发挥保护软骨基质的作用,但在 OA 关节的病理学环境中, MMPs 的水平通常明显超过 TIMPs 的水平,表现为 TIMPs 对 MMPs 抑制功能的相对无效。而 α -2M 作为一种大分子血浆广谱性蛋白酶抑制剂,不易进入软骨深层发挥作用,影响了其抑制效果^[5]。

2 MMPs 在 OA 软骨中的表达及对软骨代谢的影响

关节软骨是一种无血管、神经及淋巴分布的结缔组织,由 99%的软骨基质和 1%的软骨细胞组成,软骨基质由胶原(大部分为 II 型)和蛋白多糖组成。生理条件下,软骨基质的降解与合成之间保持动态平衡,而在 OA 关节软骨中多种 MMPs 的表达明显增高,促进了胶原的降解和蛋白多糖的丢失。

2.1 胶原酶 胶原酶是 OA 发病机制中最重要的 MMPs,其作用底物主要是 I、II、III 型胶原和蛋白多糖,II 型胶原含有一个由 3 个相同的 α 链构成的长三股螺旋结构,其上有 MMPs 的裂解位点,胶原酶约于离氨基酸末端 3/4 距离的特殊部位裂解 II 型胶原^[6]。MMP-13 对 II 型胶原有最活跃的降解能力,而且能够将胶原分解产物进一步降解为适合下一步代谢的小片段,其对 II 型胶原的降解作用强度是 MMP-1 的 5~10 倍,然而 MMP-1 在 OA 软骨中的表达水平通常是 MMP-13 的 10 倍高^[7],这样在对 II 型胶原的降解中 MMP-1 数量上的绝对优势弥补了其相对于 MMP-13 的低效率,由于 MMP-1、-13 对于 II 型胶原的降解起了启动及影响其降解速率的作用,因此可以说 MMP-1、-13 在 OA 软骨基质降解中占有主导地位。与 MMP-1、-13 不同的是 MMP-8 更有活性于 I 型胶原,但在 OA 基质降解中 MMP-8 的作用并不明显,Stremme 等^[8]的研究认为在正常成年人膝关节软骨细胞中仅有少量构成性 MMP-8 mRNA 的表达,同时在 OA 患者关节软骨以及白细胞介素-1 β (IL-1 β) 诱导培养的软骨细胞中没有 MMP-8 mRNA 的显著性上调,这个结果说明 MMP-8 可能没有或者较少的参与了 OA 软骨基质的降解。在 OA 关节软骨中 MMP-1、-8、-13 分布明显不同,MMP-1、-8 在 OA 软骨的浅层占优势,而 MMP-13 在 OA 软骨过渡区和深层占优势,胶原酶的这种分布类型与 MMP-13 几乎全部由软骨细胞产生以及 MMP-1、-8 可能是滑膜细胞、嗜中性粒细胞的最初产物有关。

2.2 明胶酶 明胶酶能够将胶原酶变性裂解的 I 型胶原进一步裂解,并对 IV、V、VII、IX、XI 型胶原、弹性蛋白、明胶等小分子细胞外基质成分有降解作用。Duerr 等^[9]在对 MMP-2 的研究中观察到:无论体内还是培养的成人关节软骨细胞均有显著量的 MMP-2 的表达,OA 软骨中 MMP-2 的表达水平高于正常软骨,但是体外培养的成人关节软骨细胞加入 IL-1 β 时却没有检测到 MMP-2 表达量的显著上调,依据这个结果可以推测:一方面 MMP-2 可能参与了成人软骨基质的正常生理代谢,另一方面可能由于其基因启动子区域不含 TATA 盒,对于 IL-1 β 等细胞因子的诱导不敏感。MMP-9 是明胶酶中的另一个重要元素,Söder 等^[10]的研究证实正常关节软骨中仅有少量软骨细胞表达 MMP-9,然而在 OA 软骨中大部分的软骨细胞表达 MMP-9,MMP-9 mRNA 主要在 OA 软骨退变部位的深层表达,并且在 OA 早期表达增高明显。而 Mohtai 等在 OA 关节软骨纤维化严重的区域发现仅有 MMP-9 mRNA 的高表达,说明 MMP-9 可能是 OA 关节软骨进行性破坏的标志物之一。

2.3 间质溶解素 间质溶解素的作用底物主要是基质中的蛋白多糖和糖蛋白,如纤维连接蛋白、层粘连蛋白等。目前的研究已经证实 MMP-3 mRNA 在 OA 软骨深层表达明显,并且其表达量呈现出在 OA 早期和晚期增高明显的双相性模式,而其对蛋白多糖的高度裂解活性,则是 OA 早期胶原网络水

肿的一个重要因素^[11]。MMP-10 同样卷入了 OA 软骨的降解,IL-1 和抑瘤素 M(OSM)共同诱导培养的人关节软骨细胞表达 MMP-10,并且外源性 MMP-10 明显增加 IL-1 和 OSM 诱导培养的人关节软骨中胶原的降解^[12]。而 MMP-11 对蛋白的裂解活性较弱,Haeusler 等^[13]应用组织化学方法研究发现,MMP-11 在肥大软骨细胞中呈阳性表达,说明 MMP-11 可能与软骨细胞的增殖和分化有关。

其他 MMPs 如 MMP-7、膜型 MMPs(MT-MMPs)等在 OA 软骨中亦不同程度的检测到高于正常水平的表达,它们对于 OA 软骨细胞外基质的降解也起到一定的作用。

3 OA 软骨内环境中转录因子介导的细胞因子对 MMPs 表达的正向调控

IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子是 OA 软骨降解时重要的前炎症细胞因子,能上调 OA 软骨中多种 MMPs 的表达,它们通过不同的受体、信号转导途径,最终将生物化学信号传递给各种转录因子,参与了对 MMPs 表达的调控。转录因子是指能与特定 DNA 序列中的增强子或抑制子顺式元件结合,具有调节转录活性的一类功能蛋白,其中激活蛋白-1(activator protein-1,AP-1)和核转录因子(Nuclear factor- κ B,NF- κ B)是介导 OA 软骨内环境中的细胞因子对 MMPs 表达调控最重要的转录因子。

3.1 AP-1 介导的 MMPs 基因表达的调控 AP-1 是一个由 c-Fos/c-Jun 组成的异二聚体蛋白或者由 c-Jun/c-Jun 组成的同二聚体蛋白,是 IL-1 β 、血管生成因子(VEGF)以及间质细胞衍生因子(SDF-1)等细胞因子信号传递的下游靶分子,AP-1 在其他转录因子如 EST 等的协同下,发挥其转录效应。

MMP-1、-3、-9、-13 基因启动子的 -73 bp 处包含一个 AP-1 结合位点^[14],这可能是 AP-1 参与其转录调控的最主要原因。下面通过 IL-1 β 、VEGF 和 SDF-1 3 个 OA 软骨内环境中重要的细胞因子来说明 AP-1 在介导 MMPs 基因表达调控中的重要作用,IL-1 β 是 OA 软骨降解时重要的前炎症细胞因子,在培养的人股骨头 OA 原代软骨细胞中,IL-1 β 能够通过 MAPK (JNK、P38、ERK)信号转导通路激活 AP-1 转录因子,参与对 MMP-3、-13 增量表达的调控^[15],而 Benderdour 等^[16]的研究则进一步证实了 IL-1 β 对于人 OA 软骨细胞 MMP-13 表达的诱导是通过 AP-1 中 c-Fos 组件的活化实现的。VEGF 是近年来在 OA 软骨退变研究中倍受重视的一个细胞因子,其在 OA 软骨中的表达量较正常软骨显著增加,Pufe 等^[17]在研究 VEGF 处理的人 OA 软骨细胞时,观察到 ERK1/2 通路、AP-1 转录因子的激活以及 MMP-13 分泌量的增加,说明 OA 软骨中高表达的 VEGF 通过血管生成因子受体(VEGFR)的磷酸化^[18],诱导 ERK1/2 通路、AP-1 转录因子的激活,增加 MMP 的表达。在对 SDF-1 的研究方面,有研究表明 SDF-1 由滑膜成纤维细胞分泌,而 CXCR4 趋化因子受体 4(CXCR4)仅在 OA 软骨细胞中阳性表达,Kambe 等^[19]对接受滑膜切除术的 OA 患者进行血液学检测,发现术后 OA 患者血清中 SDF-1 与 MMP-9、-13 表达量呈现一致性的下调,通过对 CXCR4 突变的研究亦证明了 OA 成纤维细胞中 SDF-1 通过软骨细胞中的 CXCR4 调节软骨中 MMP 的表达。Chiu 等^[20]则进一步阐明了 SDF-1 通过 CXCR4 激活 ERK 通路,以及下游转录因子 c-

Fos, c-Jun, 进一步激活 AP-1 转录因子, 促进 MMP-13 分泌的增加。通过以上的分析我们可以说 MAPK 通路是 OA 软骨中 IL-1 β 、VEGF、SDF-1 等细胞因子诱导 MMPs 表达的一条重要信号通路, 各种细胞因子通过不同的生物化学信号机制融入到 MAPK 通路中, 通过 AP-1 的作用, 定位于 MMPs 基因启动子区域的 AP-1 结合位点。

3.2 NF- κ B 介导的 MMPs 基因表达的调控 NF- κ B 是 OA 软骨内环境中另一个介导细胞因子调节 MMPs 基因表达的重要转录因子, NF- κ B 以 p50/p65 异二聚体为主要存在形式。细胞处于静息状态时, NF- κ B 与其抑制因子 I κ b 结合在一起, 覆盖了 NF- κ B 核定位序列, 使其滞留于胞浆中而处于失活状态, 当细胞受到 IL-1 β 或 TNF- α 等细胞因子刺激时, 信号便通过细胞表面受体传导到细胞内, 引起 I κ b 磷酸化, 这时 p50、p65 亚基从 I κ b 分离下来, 并在入核引导序列的作用下进入细胞核内, 与靶基因增强子顺式元件 κ B 序列结合, 启动靶基因的表达。许多细胞因子如 IL-1 β 、TNF- α 等的基因转录启动区或增强子上均有 NF- κ B 的结合位点, NF- κ B 活化后可使宿主细胞因子的基因转录增强, 并激活其他细胞合成其他细胞因子, 形成一个 NF- κ B 与细胞因子网络之间的正反馈圈^[21]。

MMP-1、-3、-9 的基因启动子区域包含典型的 NF- κ B 结合位点^[14], NF- κ B 的激活对于这些基因的转录可能是必需的。Raymond 等^[22]的研究证实 IL-1 β 刺激培养的原代正常关节软骨细胞, 能够增加 MMP-1 的表达, 而在这个效应中 IL-1 β 对于 NF- κ B 的激活也是必需的, 可以说 NF- κ B 的激活介导了 IL-1 β 刺激培养的原代正常关节软骨细胞中 MMP-1 的表达。Fan 等^[23]的研究同样证实了 NF- κ B 信号转导通路参与介导了正常成年人软骨细胞中 IL-1 β 对 MMP-1 表达的上调作用。在对 MMP-9 的研究方面, Lianxu 等^[24]的研究发现, 在 IL-1 β 和 TNF- α 诱导培养的鼠软骨细胞中, NF- κ B p65 特异性小分子干扰 RNA (siRNA) 不仅抑制了 NF- κ B p65 的表达和 NF- κ B 的激活, 而且一定程度上减少软骨细胞 MMP-9 基因的表达, 这说明 NF- κ B 可能参与了细胞因子诱导的 MMP-9 基因的表达。Shakibaei 等^[25]的研究也说明了这一点, 而且他发现姜黄素能够抑制 IL-1 β 和 TNF- α 诱导培养的人关节软骨细胞中 NF- κ B 的激活, 以及 MMP-9 基因的表达, 这为我们通过抑制 NF- κ B 的激活治疗 OA 提供了可能性。值得注意的是 MMP-13 基因启动子区域不包含 NF- κ B 结合位点, 但是抑制 NF- κ B 的活性却能阻断细胞因子诱导培养的软骨细胞中 MMP-13 的表达, 因此 NF- κ B 对于 MMP-13 的表达可能也是必需的, 但其机制仍不明确^[26]。

此外, 其他一些转录因子如核转录因子 α -1 (RUNX-2)、血清淀粉样蛋白 A 激活因子-1 (SAF-1) 等也参与了对 OA 软骨内环境中 MMPs 基因表达的调控。Wang 等^[27]的研究证实了 OA 软骨细胞中存在 RUNX-2 的过量表达, 细胞因子可能通过 MEK/ERK 途径激活 RUNX-2, 促进 MMP-13 的过量表达。在对 SAF-1 研究方面, 发现 SAF-1 参与了 MMP-1、-9 基因表达的调控, 在 OA 关节软骨以及细胞因子刺激培养的软骨细胞中, 其 DNA 结合活性显著增加, 控制 SAF-1 的活性, 在一定程度上抑制了 MMP-1 基因的表达^[28-29]。Ray 等^[30]的研究则证实了 SAF-1 可能与其他转录因子协同介导了 OA 软骨中

MMP-9 基因的表达。

OA 是一种最普遍关节疾病, 它所带来的疼痛、关节功能障碍, 严重影响了人的生活质量, 而 MMPs 则是一类与 OA 发病机制密切相关的蛋白溶解酶超家族, 随着对 MMPs 激活、活性调节以及相关信号转导通路与转录因子领域的深入研究, 从分子生物学、药理学角度开发针对于 MMPs 基因表达、信号转导等不同层面的特异性抑制剂, 并针对这些层面进行特异性抑制, 以及针对不同层面的分子、基因靶向治疗已经逐渐成为 OA 治疗的新的临床靶标^[31]。

参考文献

- [1] Murphy G, Knäuper V, Atkinson, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis Res*, 2002, 4(Suppl 3): 39-49.
- [2] Fujita Y, Shiomi T, Yanagimoto S, et al. Tetraspanin CD151 is expressed in osteoarthritic cartilage and is involved in pericellular activation of pro-matrix metalloproteinase 7 in osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Rheum*, 2007, 54(10): 3233-3244.
- [3] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, 2003, 92(8): 827-839.
- [4] Dreier R, Grässel S, Fuchs S, et al. Pro-MMP-9 is a specific macrophage product and is activated by osteoarthritic chondrocytes via MMP-3 or a MT1-MMP/MMP-13 cascade. *Exp Cell Res*, 2004, 297(2): 303-312.
- [5] Martel-Pelletier J, Welsch DJ, Pelletier JP. Metalloproteases and inhibitors in arthritic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2001, 15(5): 805-829.
- [6] Roberts S, Caterson B, Menage J, et al. Matrix metalloproteinases and aggrecanase; Their role in disorders of the human intervertebral disc. *Spine*, 2000, 25: 3005-3013.
- [7] Elliott S, Hays E, Mayor M, et al. The triterpenoid CDDO inhibits expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-13 and Bcl-3 in primary human chondrocytes. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5(5): 285-291.
- [8] Stremme S, Duerr S, Bau B, et al. MMP-8 is only a minor gene product of human adult articular chondrocytes of the knee. *Clin Exp Rheumatol*, 2003, 21(2): 205-209.
- [9] Duerr S, Stremme S, Soeder S, et al. MMP-2/gelatinase A is a gene product of human adult articular chondrocytes and is increased in osteoarthritic cartilage. *Clin Exp Rheumatol*, 2004, 22(5): 603-608.
- [10] Söder S, Roach HI, Oehler S, et al. MMP-9/gelatinase B is a gene product of human adult articular chondrocytes and increased in osteoarthritic cartilage. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24(3): 302-304.
- [11] 王毅, 刘长明. 基质金属蛋白酶与骨关节疾病关系的研究进展. *中国骨伤*, 2003, 16(3): 190-192.
- [12] Barksby HE, Milner JM, Patterson AM, et al. Matrix metalloproteinase 10 promotion of collagenolysis via procollagenase activation; implications for cartilage degradation in arthritis. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(10): 3244-3253.
- [13] Haeusler G, Walter I, Helmreich M, et al. Localization of matrix metalloproteinases (MMPs) their tissue inhibitors, and vascular endothelial growth factor (VEGF) in growth plates of children and adolescents indicates a role for MMPs in human postnatal growth and skeletal maturation. *Calcif Tissue Int*, 2005, 76(5): 326-335.

[14] Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci*, 2006, 1(11):529-543.

[15] Liacini A, Sylvester J, Li WQ, et al. Inhibition of interleukin-1-stimulated MAP kinases, activating protein-1 (AP-1) and nuclear factor kappa B (NF-kappa B) transcription factors down-regulates matrix metalloproteinase gene expression in articular chondrocytes. *Matrix Biol*, 2002, 21(3):251-262.

[16] Benderdour M, Tardif G, Pelletier JP, et al. Interleukin 17(IL-17) induces collagenase-3 production in human osteoarthritic chondrocytes via AP-1 dependent activation; differential activation of AP-1 members by IL-17 and IL-1beta. *J Rheumatol*, 2002, 29(6):1262-1272.

[17] Pufe T, Harde V, Petersen W, et al. Vascular endothelial growth factor(VEGF) induces matrix metalloproteinase expression in immortalized chondrocytes. *J Pathol*, 2004, 202(3):367-374.

[18] Enomoto H, Inoki I, Komiya K, et al. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol*, 2003, 162(1):171-181.

[19] Kanbe K, Takemura T, Takeuchi K, et al. Synovectomy reduces stromal-cell-derived factor-1(SDF-1) which is involved in the destruction of cartilage in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg(Br)*, 2004, 86(2):296-300.

[20] Chiu YC, Yang RS, Hsieh KH, et al. Stromal cell-derived factor-1 induces matrix metalloprotease-13 expression in human chondrocytes. *Mol Pharmacol*, 2007, 72(3):695-703.

[21] Schmidt C, Peng B, Li Z, et al. Mechanisms of proinflammatory cytokine-induced biphasic NF-kappaB activation. *Mol Cell*, 2003, 12(5):1287-1300.

[22] Raymond L, Eck S, Hays E, et al. RelA is required for IL-1beta stimulation of Matrix Metalloproteinase-1 expression in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007, 15(4):431-441.

[23] Fan Z, Yang H, Bau B, et al. Role of mitogen-activated protein kinases and NFkappaB on IL-1beta-induced effects on collagen type II, MMP-1 and 13 mRNA expression in normal articular human chondrocytes. *Rheumatol Int*, 2006, 26(10):900-903.

[24] Lianxu C, Hongti J, Changlong Y. NF-kappaBp 65-specific siRNA inhibits expression of genes of COX-2, NOS-2 and MMP-9 in rat IL-1beta-induced and TNF-alpha-induced chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(4):367-376.

[25] Shakibaei M, John T, Schulze-Tanzil G, et al. Suppression of NF-kappaB activation by curcumin leads to inhibition of expression of cyclo-oxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human articular chondrocytes; Implications for the treatment of osteoarthritis. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(9):1434-1445.

[26] Mengshol JA, Vincenti MP, Coon CI, et al. Interleukin-1 induction of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) gene expression in chondrocytes requires p38, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor kappaB; differential regulation of collagenase 1 and collagenase 3. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(4):801-811.

[27] Wang X, Manner PA, Horner A, et al. Regulation of MMP-13 expression by RUNX2 and FGF2 in osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(12):963-973.

[28] Ray A, Kuroki K, Cook JL, et al. Induction of matrix metalloproteinase 1 gene expression is regulated by inflammation-responsive transcription factor SAF-1 in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(1):134-145.

[29] Ray A, Shakya A, Ray BK. Inflammation-responsive transcription factors SAF-1 and c-Jun/c-Fos promote canine MMP-1 gene expression. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1732(1-3):53-61.

[30] Ray A, Bal BS, Ray BK. Transcriptional induction of matrix metalloproteinase-9 in the chondrocyte and synovioyte cells is regulated via a novel mechanism; evidence for functional cooperation between serum amyloid A-activating factor-1 and AP-1. *J Immunol*, 2005, 175(6):4039-4048.

[31] Saklatvala J. Inflammatory signaling in cartilage; MAPK and NF-kappaB pathways in chondrocytes and the use of inhibitors for research into pathogenesis and therapy of osteoarthritis. *Curr Drug Targets*, 2007, 8(2):305-313.

(收稿日期:2008-07-25 本文编辑:王玉蔓)

·读者·作者·编者·

本刊关于临床论著类英文文稿的征稿通知

随着《中国骨伤》杂志被美国医学索引 MEDLINE 数据库收录之际,读者只要登陆 PubMed 网站 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>, 在检索框内输入《中国骨伤》刊名的汉语拼音“Zhongguo Gu Shang”或英文全名“China Journal of Orthopaedics and Traumatology”或 ISSN 号“1003-0034”,即可检索和阅读到我刊自 2008 年以来所有的英文信息。

为了加强和扩大我国骨科与创伤学科在国际间的学术交流,传播我国骨伤科领域的科研成果和临床诊疗经验,《中国骨伤》杂志向骨伤科及相关学科的专家和作者征集临床研究、经验交流和与临床相关栏目的全英文文稿。

来稿的具体要求请参阅《中国骨伤》2009 年第 1 期第 80 页的稿约。要求文稿有中文摘要,具有科学性和实用性,重点突出,资料可靠,数据准确,层次清楚。稿件一经审阅通过,将尽快予以刊登。欢迎从事中医、西医和中西医结合骨伤科及相关领域的专家和作者踊跃投稿。

《中国骨伤》杂志社